

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **52**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Toxoplasmosis: Parasitosis reemergente del nuevo milenio

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

IMÁGENES DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Toxoplasmosis:

Parasitosis reemergente del nuevo milenio

Palabras clave: Toxoplasmosis, historia natural, categorías clínicas, diagnóstico, tratamiento.

Key words: Toxoplasmosis, natural history, clinical categories, diagnosis, treatment.

Recibido: 26/04/05
Aceptado: 09/05/05

Teodoro Carrada Bravo*

* Jefe de Educación Médica e Investigación, Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
Prof. Dr. Teodoro Carrada Bravo
Av. Reforma núm. 702, Fraccionamiento Gámez
36670, Irapuato, Guanajuato, México
E-mail: teocamx@yahoo.es

Resumen

Aunque *Toxoplasma gondii* infecta gran proporción de las poblaciones animales y humanas del mundo, no es causa frecuente de enfermedad. Las personas inmunodeficientes y los fetos infectados congénitamente tienen un riesgo muy alto de toxoplasmosis que pone en peligro la vida. El *T. gondii* es protozoario coccidiano de félidos; los humanos y animales de sangre caliente actúan como hospedadores intermedios. El protozoo es miembro del grupo *Apicomplexa*, clase *Sporozoa*; existe en la naturaleza bajo tres formas: el ooquiste, los quistes tisulares muy resistentes y el taquizoíto. El diagnóstico de la infección por *T. gondii* puede establecerse mediante el estudio clínicoepidemiológico, complementado con las pruebas serológicas, la amplificación de ciertas secuencias de los ácidos nucleicos mediante la reacción de polimerasa en cadena, la demostración histológica del parásito o por aislamiento del organismo. Este trabajo ilustrado presenta la historia natural y ciclo vital del *T. gondii*, la epidemiología-ecología, las categorías clínicas y el diagnóstico diferencial, con revisión breve de los métodos de laboratorio, la prevención y el tratamiento.

Abstract

Although *Toxoplasma gondii* infects a large proportion of the world's animal and human populations, it is an uncommon cause of disease. Immunologically impaired individuals and congenitally infected fetus are at high risk for severe or life threatening toxoplasmosis. *T. gondii* is a coccidian protozoan of felids with human and warm-blooded animals as intermediate hosts. It belongs to Apicomplexa, class Sporozoa and exist in nature in three forms: the oocyst, the tissue resistant cyst and the tachyzoite. The diagnosis of *T. gondii* infection may be established by clinical-epidemiological study complemented by serologic tests, amplifications of specific nucleic acid sequences such as polymerase chain reaction, histologic demonstration of the parasite or by isolation of the organism. This illustrated paper presents the natural history and life cycle of *T. gondii*, the Epidemiology-Ecology, the clinical categories and differential diagnosis with a short review of laboratory methods, prevention and treatment.

151

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria causada por el protozoario *Toxoplasma gondii* del phylum *Apicomplexa*, clase *Sporozoea*, subclase *Coc-*

cidia.¹ La infección se transmite de la madre al feto, también al ingerir ooquistes presentes en heces de gatos o alimentos contaminados (figura 1). La enfermedad es universal. Las personas afectadas suelen tener encefalitis, lesiones hepatoesplénicas, adenitis,

neumonitis o parasitemia.² Se presenta el ciclo vital del parásito, la ecología-epidemiología, patogenia, cuadros clínicos, diagnóstico y prevención-tratamiento.

Agente causal

Hay tres formas parasitarias: trofozoíto (taquizoíto) semilunar y móvil (*figura 2*), quiste y ooquiste. Las dos primeras resultan de multiplicación asexual. El ooquiste (oq) se genera por reproducción sexual en el intestino de los félidos (hospedadores definitivos).³

El taquizoíto (tz) arqueado aparece en infeción aguda, la porción anterior más fina lleva el “complejo apical”, por detrás se sitúa el núcleo eucariota, el aparato de Golgi y reticuloendoplasmático; este protozoario mide 4 a 8 μm de longitud por 2 a 3 μm de ancho (*figura 3*). Se divide por fisión binaria y suele invadir los macrófagos (*figura 4*), fibroblastos, endotelios o celdilla epiteliales. El taquizoíto no resiste el jugo gástrico. Las inmunoglobulinas séricas (IgM e IgG) específicas inducen la opsonización-fagocitosis del taquizoíto; por ello, no es fácil encontrarlos después de 7-10 días de la primoinfección.^{1,4}

Los quistes (qu) esféricos miden 50-200 μm de diámetro, contienen centenares de bradizoítos (*figura 5*) y aparecen ocho días después de la infeción; persisten principalmente en el sistema oculocerebral y los músculos durante muchos años (*figuras 6 y 7*). Se tiñen intensamente con el método del ácido peryódico de Schiff (PAS), recubiertos por la envoltura resistente que permite el intercambio de nutrientes con el exterior. Son destruidos por congelación a -20 °C, o a temperaturas de 60 °C o mayores. El hombre se infecta al consumir la carne “tártara” cruda o sin cocción completa.^{1,4}

El ooquiste ovoide mide 12-14 μm de diámetro (*figura 8*). Ha sido encontrado en las heces de gatos domésticos; suelen permanecer viables en la tierra o arena húmeda y sombreada hasta por un año (*figura 9*).^{1,4,5}

Ciclo biológico

Los gatos jóvenes son fuente pivote de infección; albergan al parásito en el intestino y contaminan los suelos con los ooquistes. Los herbívoros y aves que se alimentan en el suelo suelen contagiar; la carne cruda de estos animales es infecciosa para carnívoros y omnívoros. El gato se infecta al comer roedores y pájaros con quistes tisulares. En algunos islotes del Pacífico sin gatos, la toxoplasmosis no existe.⁶

Cuando el gato ingiere carne contaminada con quistes, desarrolla, en tres a seis días, el ciclo enteroepitelial: los esporozoitos liberados se multiplican generando los merozoítos invasores del epitelio. Al iniciarse la diferenciación sexual aparecen los microgametocitos (*figura 10*) y macrogametocitos (*figura 11*); durante la fecundación se unen los gametos, generándose el ooquiste unicelular. Al llegar al suelo y en presencia de oxígeno, humedad y temperatura templada, experimenta tres divisiones y se forman dos células con cuatro esporozoitos cada una. El proceso se prolonga hasta 25 días cuando los gatitos ingieren los ooquistes del suelo; advírtase que uno solo después de haberse comido el ratón eliminará millones de ooquistes.⁷⁻⁹

Ecología

La infección humana y animal es frecuente, pero la enfermedad no lo es, aproximadamente un tercio de la población mundial tiene anticuerpos específicos contra *T. gondii*. En Costa Rica fueron examinados 237 gatos y en 55 (23%) se aisló el parásito en heces, principalmente en los gatitos menores de seis meses.⁶ En Córdoba, Argentina, se investigaron 73 ejemplares de gatos salvajes; fueron encontrados ooquistes en 37% y resultaron seropositivos 59%.¹⁰ En la selva vecina al río Xingú en Brasil, los amerindios no tienen gatos ni comen carne cruda, pero la tasa de reactores seropositivos fue mayor de 50%; en esta región, los ocelotes (*Felis pardalis*) y los yaguarundi (*Felis yagourundi*) sí eliminan ooquistes con las heces.⁶

En Francia se comprobó que más de 50% de los cerdos y ovinos sacrificados en los rastros eran seropositivos; los animales infectados sufren placentitis, abortos, encefalitis, neumonías y lesiones oculares. Los bovinos son más difíciles de infectar.¹¹ En ese país, donde se acostumbra comer carnes medio cocidas, la toxoplasmosis humana es frecuente, incluso en las embarazadas. Las infecciones más graves se han observado en los neonatos, las personas afectadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los enfermos transplantados que reciben corticoesteroides en dosis altas, o en los niños afectados por leucemias o linfomas.^{4,5}

Epidemiología

El hombre adquiere la toxoplasmosis principalmente por ingestión, bien de músculos que contienen quistes o alimentos con ooquistes (*cuadro I*). La prevalencia de personas infectadas se ha efectuado por medición de los títulos de anticuerpos séricos específicos. En Francia, 90% de las personas habían sido infectadas al cumplir 40 años de edad.¹¹ En la República Mexicana, la prevalencia poblacional de anticuerpos determinados con técnica de inmunofluorescencia fue de 30.0% (*figura 12*); las zonas con mayor prevalencia fueron las regiones

costeras húmedas del Golfo de México y del Pacífico, mientras que la región árida norteña tuvo la prevalencia más baja (*figura 13*).¹² Los estudios realizados por E. Roch mostraron infección en 52.0% de los gatos estudiados, la cifra para otros animales fueron: 36.3% en conejos, 10.5% en cerdos y sólo 4% en perros. Este mismo autor encontró 72.2% personas seropositivas con uveítis anterior y 80.7% de 1,327 enfermos afectados por coriorretinitis. La tasa de infección congénita por *Toxoplasma* fue 2% en la Ciudad de México contra 3% en París, Francia.^{13,14}

Patogenia

Los quistes del *T. gondii* deben pasar la barrera natural del jugo gástrico. Después de multiplicarse en el intestino, los taquizoítos se propagan a los ganglios mesentéricos y, por vía linfohematógena, invaden los macrófagos y otras células nucleadas. Sin embargo, la inmensa mayoría de las primoinfecciones son asintomáticas.¹ Despues de una a dos semanas se forman los anticuerpos específicos y, a las tres o cuatro semanas, hay inmunidad celular protectora con infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos.^{1,15} Los enfermos inmunodeficientes generalmente tienen reactivación de la neuroinfección por ruptura de los quistes; el parásito invade los astrocitos y la microglia,

153

Cuadro I. Modos de transmisión del *T. gondii* en humanos.

Vía de adquisición	Formas infectantes
Digestiva*	Quiste, ooquiste*
Congénita**	Taquizoíto**
Transfusión de sangre o leucocitos	Taquizoítos
Trasplante de órganos	Quistes, taquizoítos
Inoculación accidental en el laboratorio	Taquizoítos, quistes, ooquistes
Reinfección endógena***	Quistes, taquizoítos***

* Consumidores de hamburguesas, carnes mal cocidas o carne "tártara" cruda.

** En las primeras semanas de la gestación, la placenta es barrera importante y el riesgo para el embrión es 1%. Al final del embarazo, el riesgo de infección es 80-100%, pero el daño al feto suele ser mucho menor.

*** Los enfermos inmunocomprometidos con quistes latentes suelen tener reactivación en el cerebro, ojos, miocardio y pulmones, músculos y otros órganos.

Fuente: Carrada-Bravo T. *Epidemiología de la toxoplasmosis*, 2004.

generándose la encefalonecrosis focal, con parásitos abundantes y escasa respuesta inflamatoria perilesional.^{4,16} La incidencia de la encefalitis toxoplasmica se ha incrementado en forma paralela con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁷

A nivel citomolecular, se ha observado la participación de los linfocitos CD4+ y CD8+ productores del interferón-gamma (IFN-γ) y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α). Estas dos citocinas activan los macrófagos (efecto parasitostático) e inducen la síntesis de radicales libres del oxígeno y la formación de óxido nítrico (NO) parasiticidas. El fagocito infectado produce también interleucina-12 (IL-12) e interleucina I-beta (IL-I-β), las que de modo sinérgico activan las células asesinas (NK) capaces a su vez de lisar a las células infectadas (*figuras 14 y 15*). El IFN-γ ocasiona también carencia del triptófano e inhibe la replicación del *Toxoplasma*.¹⁶ La microglia juega un papel protector muy activo, pero el protozoario se multiplica dentro de los astrocitos, iniciando la cascada inflamatoria meningoencefálica.¹⁷ El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I, facilita la presentación de los antígenos a las células CD8+, en particular; la región H-2D lleva los genes productores del FNT-α y la linfotoxina. Adviértase que la interleucina-10 (IL-10) es un contrarregulador de la respuesta inmune celular y, junto con el factor transformador del crecimiento-beta (FTC-β), facilitan la presentación de CD-44 y la adhesión local de linfocitos, con aumento simultáneo en los niveles tisulares del VCAM-1 e I-CAM-1, moléculas de adhesión intercelular encontradas principalmente en los capilares y plexos coroideos.¹⁶ La baja progresiva de los linfocitos CD4+ < 100/mL observada en el SIDA explicaría el desarrollo de la encefalitis por *Toxoplasma*, registrada también en los enfermos con linfoma de Hodking.¹⁵

En los Estados Unidos, la toxoplasmosis cerebral se ha registrado en 3-10% de los enfermos con SIDA.¹⁸ En la Unidad de Infectología del Instituto Nacional de Neurología de México, en el lapso 1993-2000 fueron hospitalizados 487 casos, 79 (16.2%) fueron diagnosticados como toxoplasmo-

sis cerebral asociada a SIDA, segundo motivo de hospitalización en ese instituto.^{19,20}

En síntesis: la inmunidad humoral con producción de anticuerpos de la clase IgM e IgG suele abatir el nivel de los taquizoítos durante la fase aguda, fenómeno mediado por acción parasitolítica del complemento sérico; del mismo modo, la inmunidad celular mediada por linfocitos, macrófagos y células NK activados destruye los parásitos intracelulares y limita la propagación intracerebral del *T. gondii*.^{13,16}

Los cuadros clínicos

En personas inmunocompetentes, sólo 10-20% de las infecciones son sintomáticas. El curso suele ser benigno y autolimitado;²¹ generalmente se manifiesta por linfadenopatía cervical no dolorosa, sin supuración, acompañada o no por fiebre, faringitis, exantema maculopapular, mialgias, hepatoesplenomegalia y linfocitos atípicos.²² En la biopsia del ganglio afectado se ha observado: hiperplasia folicular reactiva, histiocitos epiteloides dispuestos alrededor del centro germinativo (*figura 16*) y distensión sinusal por celdillas monocitoides (*figura 17*).²³ Rara vez se ha demostrado la presencia de taquizoíto o quistes de *Toxoplasma*;²⁴ en pocas ocasiones se ha descrito miocarditis, neumonitis, hepatitis o encefalitis. En el diagnóstico diferencial deberá considerarse los linfomas, la mononucleosis infecciosa,²⁵ la enfermedad por arañazo del gato, sarcoidosis o tuberculosis, carcinomas metastáticos y leucemias.

Los enfermos con SIDA suelen presentar encefalitis subaguda necrotizante (ESN) caracterizada por convulsiones, hemiparesia, dislalia, alteraciones sensoriales y de los pares craneanos, disfunción cerebelosa, meningitis, discinesias o cuadros psiquiátricos diversos, o pueden ser abruptas las convulsiones y la hemorragia cerebral.^{26,27} Menos frecuentes son el parkinsonismo, la distorsión focal, el temblor rubral, la hemicorea-hemibalismo, el panhipopituitarismo, la diabetes insípida, el síndrome de secreción inapropiada de la hormona diurética. La mielopatía se manifiesta por disfunción motora-sensorial de las extre-

midades, la vejiga o el intestino.²⁸ La tomografía computada (TAC) ha demostrado lesiones anulares hipodensas, principalmente de la unión corticobulbar (*figura 18*).²⁹ La resonancia magnética contrastada con gadolinia es más sensible, pero la imagen no es patognomónica. Cuando la lesión cerebral es solitaria, deberá hacerse diagnóstico diferencial con el linfoma primario, a veces sólo la biopsia establece el diagnóstico (*figuras 19 y 20*).³⁰ El examen del líquido cefalorraquídeo es inespecífico: pleocitosis mononuclear leve, hiperproteinorraquia; la hipoglucorraquia es infrecuente. La demostración Ig-G-antitoxoplasma y la demostración del ADN de *Toxoplasma* con la reacción de polimerasa en cadena (PCR) avalarán el diagnóstico etiológico. La presencia de tos, disnea y fiebre puede ser indicio de neumonitis parasitaria. El diagnóstico diferencial incluye a *Pneumocystis carinii*, *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*.^{4,31}

La coriorretinitis por *Toxoplasma* no es frecuente en el SIDA, 10% puede tener daño del nervio óptico. El diagnóstico diferencial incluye a citomegalovirus, sífilis, herpes simple, varicela-zoster y micosis diversas. El diagnóstico se confirma por aislamiento del parásito o PCR(+) del humor vítreo. La toxoplasmosis se ha demostrado también en pacientes con trasplantes de órganos o enfermedad de Hodgkin.⁴ La toxoplasmosis ocular es causa importante de coriorretinitis en México, relacionada principalmente con la infección congénita; el pico de incidencia máxima es en la segunda y tercera década de la vida.³² La retinitis necrotizante focal se ve en el fondo del ojo como placa sobreelevada y algodonosa, blanco-amarillenta, bordes indefinidos, a menudo en grupos pequeños (*figura 21*). Al curar la lesión, empalidece, se atrofia y presenta pigmento negro.³³ La variedad adquirida es unilateral, pero la congénita suele ser bilateral.^{34,35} El paciente acude por tener visión borrosa, dolor, escotoma y epífora. El compromiso macular, la transparencia del humor vítreo y atrofia del nervio óptico son indicadores de toxoplasmosis, pero debe descartarse también tuberculosis, sífilis, lepra e histoplasmosis.^{4,31}

Toxoplasmosis congénita

En las embarazadas, la toxoplasmosis es asintomática en 90% de los casos, o bien se produce sintomatología leve.³⁶ La gravedad de lesiones en el neonato se ha relacionado con el momento en el que se produce la infección materna. Las infecciones congénitas del primer trimestre suelen terminar en abortos espontáneos, nacidos muertos o lesiones muy graves como son: macrocefalia e hidrocefalia (*figura 22*) con aumento del perímetro craneal demostrable en el examen radiográfico; convulsiones, alteraciones motoras y de los reflejos; calcificaciones intracraneales (*figura 23*), estrabismo, microcefalia (*figura 24*), coriorretinitis generalmente bilateral y ceguera. En la infección tardía hay manifestaciones viscerales, fiebre, ictericia con hepatosplenomegalia, hemorragias digestivas, linfadenopatías y erupción papular o purpúrica.^{37,38} No obstante, 85 a 100% de los neonatos no presentará síntomas al nacer, pero algunos desarrollarán complicaciones años después; la más frecuente es la coriorretinitis, además de sordera, convulsiones, retraso mental y psicomotor. En las madres coinfecadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, la evolución de la toxoplasmosis parecería más rápida.⁴

155

Diagnóstico

Requiere del estudio clínico cuidadoso y detallado, la solicitud correcta y oportuna de los exámenes de laboratorio y gabinete, así como el uso apropiado de la nueva tecnología molecular.³⁹ La resonancia magnética del encéfalo permite demostrar las lesiones parasitarias (*figuras 25 a 27*).

La infección aguda se diagnostica por aislamiento del *T. gondii* o por amplificación del ADN en sangre, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo o exudados diversos. La demostración histológica del taquizoíto se logra al teñir los cortes con Wright-Giemsa (WG) o, mejor aún, con los reactivos de inmunoperoxidasa específicos, que puede aplicarse incluso a los cortes fijados en formol e incluidos en parafina. Otra técnica buena y accesible es: centrifugar el líqui-

do cefalorraquídeo y con el sedimento hacer preparaciones secadas con aire, o bien, improntas de las biopsias tiñéndolas con Wright-Giemsa.¹⁵ El aislamiento a partir de los tejidos de niños y adultos refleja sólo la existencia de quistes, hecho que no demuestra la infección activa.^{4,39}

Tradicionalmente se ha empleado la inoculación intraperitoneal del ratón blanco, aunque la mayoría de las cepas son poco virulentas, es un método sensible pero lento y caro. Se puede inocular también los fibroblastos cultivados del embrión humano, procedimiento menos sensible que la inoculación del ratón, pero más rápido con resultados en cuatro a cinco días (*figura 28*).³¹

Pruebas serológicas

El estándar de oro es el método del colorante Sabin-Feldman (SF).⁴ Como antígeno (Ag) se utilizan taquizoítos vivos, se tiñen con azul de metileno sólo cuando los anticuerpos (Ac) se han unido sobre la superficie del parásito y fijan el complemento, lisándose los toxoplasmas; en tal caso, no se teñirán los protozoarios. Esta técnica es sensible y específica, mide principalmente la IgG, la cual se hace positiva una a dos semanas después de la primoinfección; la tasa máxima de anticuerpos ocurre a las seis u ocho semanas, después desciende lentamente y persiste a títulos bajos durante toda la vida. El resultado se mide contra un suero patrón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en unidades internacionales; se practica sólo en centros de referencia por la dificultad de mantener los toxoplasmas vivos.^{14,39}

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) se usó mucho en laboratorios clínicos. El antígeno consiste en toxoplasmas muertos fijados sobre portaobjetos, aunque la lectura visual introduce cierto grado de subjetividad-error en los resultados.^{4,31}

La microaglutinación diferencial en microplacas (AGD) es sencilla, rápida y práctica para el tamizaje rutinario de muchos sueros. Se acostumbra comparar los resultados con taquizoítos-formolados contra taquizoítos-fijados en acetona; eso permite dife-

renciar la infección aguda de la crónica. En fase aguda, los anticuerpos formados tienen menos avidez; por ello, se han propuesto las técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) versátiles y automatizadas, con antígenos solubles citoplásmicos o de membrana, fijados sobre el fondo del pocillo en la microplaca; la avidez se mide en presencia de varias concentraciones de urea, sustancia que rompe la unión antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos tardíos con mayor avidez son más resistentes al efecto de la urea.³¹

Las inmunoglobulinas de la clase IgM aparecen precozmente en la primera semana, se elevan rápidamente alcanzando título máximo al mes y descienden para desaparecer en varios meses. Hoy en día se utiliza la inmunocaptura de las IgM con antígenos-solubles (ELISA doble-sandwich IgM o ELISA-DS-IgM) o antígenos-particulados, esto es, trofozoitos completos que son aglutinados (inmu-noabsorción-aglutinación o ISAGA).^{31,39}

Con ambos métodos se titula también la IgA, marcador de infección aguda (IA) y la IgE específica, esta última suele persistir menos tiempo y es buen marcador de infección aguda. En laboratorios de referencia se acostumbra realizar el perfil serológico completo: SF, ELISA-DS-IgM, ELISA-IgA, ELISA-IgE y, desde luego, se comparan los resultados de los taquizoítos-formolados contra taquizoítos-acetonados.³⁹

Tratamiento

La terapéutica más efectiva es combinar la pirimetamina (daraprim), 1 mg/kg/día, dosis máxima 25 mg; actúa sinérgicamente con la sulfadiazina, 85 a 100 mg/kg/día, máximo 8 g, dividida en cuatro tomas, ambos por vía oral, durante tres a seis semanas en el enfermo inmunocompetente; en los inmunodeficientes se extiende por cuatro a seis semanas después de la resolución sintomática, o incluso de por vida para evitar recaídas.^{1,2,13}

En las embarazadas que cursan el primer trimestre de gestación podrá usarse la espiramicina, la cual reduce el riesgo de transmisión al feto, pero no modifica la evolución del feto infectado.

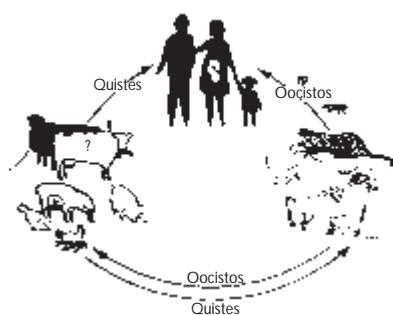


Figura 1. Ciclo vital del *Toxoplasma gondii*. El reservorio principal son los gatos y otros félidos salvajes que eliminan ooquistes por las heces. El hombre se infecta también al comer las carnes mal cocidas de borregos, cerdos y vacas, contenedoras de los quistes tisulares. La infección se transmite de la madre al feto.



Figura 2. Hay dos grupos de taquizoítos de forma semilunar, llevan núcleo grande, eucariota. Impronta del líquido cefalorraquídeo (LCR) centrifugado, obtenido de un enfermo con SIDA y encefalitis necrotizante. Tinción Giemsa, X1,000.



Figura 3. Microscopia electrónica de transmisión (MET). Corte longitudinal de taquizoíto. A la derecha se observa el órgano conoide y las roptrias. El parásito lleva gránulos densos en el citoplasma (centro) y vacuolas. A la izquierda está el núcleo con nucleoide electrodenso. Tinción plomo-tungsteno, X10,000.

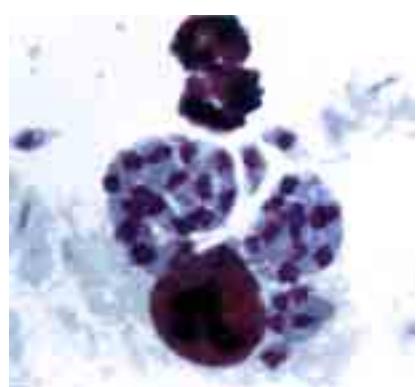


Figura 4. Macrófago infectado por múltiples taquizoítos intracitoplásmicos. Fue obtenido de la sangre de un ratón blanco infectado experimentalmente y tratado con dosis altas de corticoesteroides. Tinción de Giemsa, X1,000.



Figura 5. Quiste tisular de *T. gondii*. Tiene pared externa muy gruesa y resistente. En el interior lleva abundantes bradizoítos semilunares. Corte por congelación, cerebro del ratón. Microscopía de interferencia, X1,000.



Figura 6. Corte histológico del cerebro de neonato con toxoplasmosis congénita. El quiste tisular contiene miles de bradizoítos. Tinción de Giemsa, X1,200.

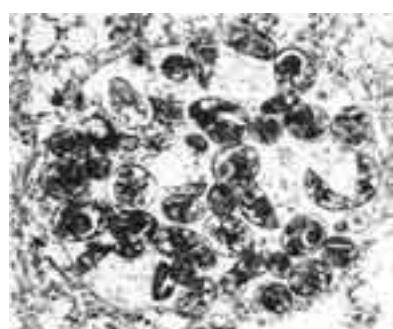


Figura 7. Microscopía electrónica de transmisión (MET). Corte ultrafino del quiste cerebral de *T. gondii*. Se ven 35 bradizoítos, los dos de la derecha son semilunares. Los gránulos citoplásmicos densos son evidentes, el núcleo ocupa un cuarto del espacio celular. Tinción uranilo-citrato, X8,000.



Figura 8. Heces de un gatito infectado experimentalmente por *T. gondii*. Se observa el ooquiste unicelular, no esporulado, rodeado por la membrana gruesa, hialina y birrefringente. Microscopía de interferencia, X1,000.



Figura 9. Al cabo de 72 horas, en la tierra húmeda y sombreada, el ooquiste se divide y se vuelve infectante. El de arriba a la izquierda tiene dos esporas con cuatro merozoítos cada una. Microscopía de interferencia. $\times 1.000$.



Figura 10. Ciclo enteroepitelial en un gatito de seis semanas de edad. En el corte histológico del intestino se ven los microgametos flagelados de forma irregular. Tinción de Giemsa, $\times 1,000$.

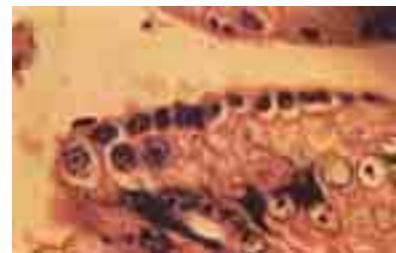


Figura 11. Corte intestinal de gatito con toxoplasmosis experimental. Los macrogamas redondeados de citoplasma granular se localizaron en la porción luminal del epitelio entérico. Tinción HE. X400.

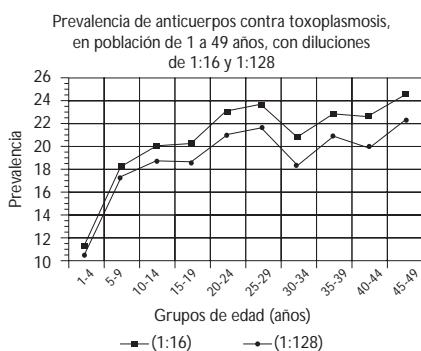
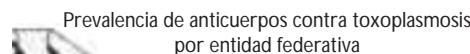


Figura 12. Seroepidemiología de la toxoplasmosis en la República Mexicana. La prevalencia poblacional se incrementó con la edad. Cortesía de la revista *Salud Pública de México*.



Signo	Rango	Porcentaje
	7	19%
	20	32%
	33	45%
	46	58%

Títulos positivos por inmunofluorescencia mayor o igual a 1:128

Figura 13. Las zonas costeras y húmedas de Veracruz, Tabasco, Campeche, Yucatán, Chiapas, Guerrero, Jalisco y Sinaloa tuvieron prevalencia mayor de 50%. La meseta árida del Centro y Noroeste fue menos afectada por la toxoplasmosis.



Figura 14. Microscopía electrónica de barrido (MEB). Se ve un macrófago esférico activado en el proceso de “acomodar” dos taquizóitos para fagocitarlos. A la derecha hay dos taquizóitos libres ($\times 6,000$).

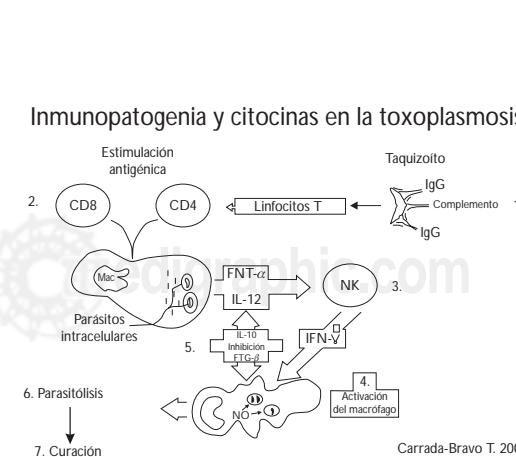


Figura 15. En la infección aguda (1) el taquizoíto es destruido por anticuerpos más el complemento. (2) Los linfocitos CD8+ y CD4+ activan al macrófago (Mac). (3) El factor de necrosis tumoral y otras citocinas facilitan la participación de las células asesinas naturales (NK) (4) Las NK producen interferón-gamma y linfotoxinas que destruyen las células parasitadas. (5) La interleucina 10 (IL-10) es un factor contrarregulador de la respuesta inmune celular. (6) La destrucción del parásito induce respuesta inmune de memoria protectora.



Figura 16. Escolar de once años. Presentó dos ganglios cervicales aumentados de volumen, duros, no dolorosos y persistentes. En la biopsia ganglionar, se observó hiperplasia folicular y pequeños grupos de histiocitos claros. Mejoró después de haber sido tratado con pirimetamina. Tinción HE, X200.

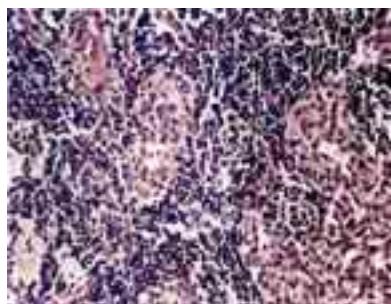


Figura 17. Mayor aumento de la figura 16. Se ven acúmulos de celdillas mononucleares dentro de los vasos linfáticos. Se confirmó el diagnóstico de toxoplasmosis por aislamiento del parásito en el ratón inoculado. Tinción HE, X800.



Figura 18. Varón homosexual, 38 años de edad con SIDA. La cuenta de linfocitos CD4+ era 100/mL de sangre. Presentó hemiparesia, convulsiones y visión borrosa. La tomografía axial computada contrastada demostró cuatro lesiones anulares hipodensas y edema perilesional. En el sedimento del líquido cefalorraquídeo se demostraron los taquizoítos del *T. gondii*.

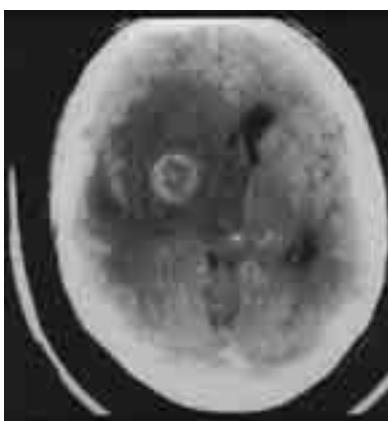
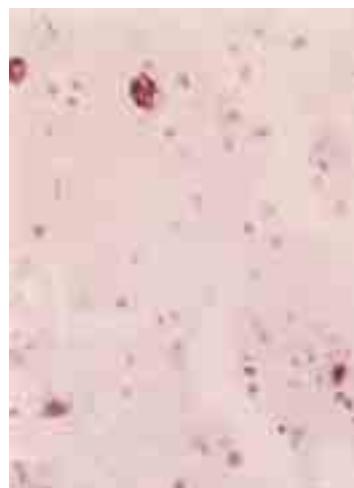


Figura 19. Lesión cerebral anular solitaria del hemisferio izquierdo con edema perilesional intenso. El enfermo tenía SIDA con sólo 50 linfocitos CD4+/mL de sangre. El diagnóstico se estableció con base en la biopsia cerebral.

Figura 20. Mismo caso de la figura 19. En la biopsia se demostraron los taquizoítos del *T. gondii*, teñidos de color café. Inmunotinción de peroxidasa, X400.



159



Figura 21. Coriorretinitis del ojo derecho. Se observa placa roja retiniana, levantada y rodeada por zona blanca-amarillenta en proceso de cicatrización. En el humor vítreo se demostró el ADN del *T. gondii* mediante reacción de polimerasa en cadena.



Figura 22. Transiluminación del cráneo en un niño con hidrocefalia grave de la toxoplasmosis congénita.



Figura 23. Toxoplasmosis congénita cerebral. El niño tenía hidrocefalia, convulsiones y mostraba calcificaciones periventriculares. En el diagnóstico diferencial debe considerarse los citomegalovirus y la rubéola.



160

Figura 24. Microcefalia observada en un neonato con toxoplasmosis congénita. El diagnóstico se confirmó por la demostración de títulos altos de IgM e IgE en suero y líquido cefalorraquídeo del enfermo.

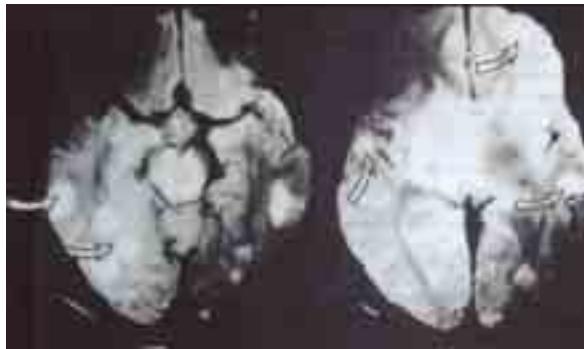


Figura 25. Resonancia magnética cerebral ponderada T-2. Lesiones necróticas de intensidad alta en lóbulos frontal, temporal y parietal. Caso de encefalitis por *T. gondii* confirmada por aislamiento del parásito en líquido cefalorraquídeo.

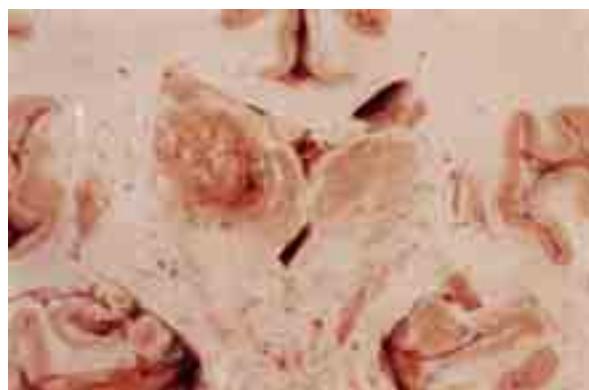


Figura 26. Toxoplasmosis cerebral necrotizante en un enfermo con SIDA. En el estudio *post mortem* se demostró necrosis hemorrágica focal y reblandecimiento del tálamo derecho.

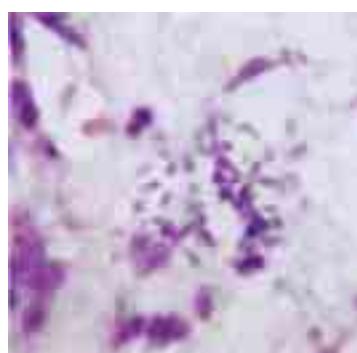


Figura 27. En el estudio histopatológico del tálamo afectado, se confirmó la presencia de taquizoítos abundantes, semilunares, con escasa respuesta inflamatoria. Caso de SIDA y toxoplasmosis cerebral.

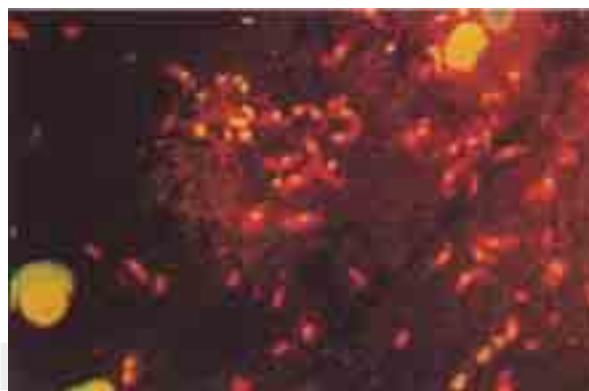


Figura 28. Cepa de *T. gondii* aislada del líquido cefalorraquídeo mediante inoculación intraperitoneal del ratón blanco, de un enfermo trasplantado del corazón. El ARN se tiñó rojo y el ADN nuclear verde-amarillento. Tinción con naranja de acridina, X1,000.

La combinación pirimitemana-clindamicina se usará en aquellos enfermos intolerantes a las sulfas.

El trimetoprim-sulfametoazol se ha recomendado para la profilaxis primaria en los infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con cuentas bajas de linfocitos CD4+, o bien combinándolo con la dapsona.^{2,13}

Profilaxis

Es muy esencial la educación sanitaria de las embarazadas y enfermos inmunocomprometidos,² informándolos sobre el ciclo vital del parásito. Las medidas para romperlo son:

- Cocinar la carne a 66 °C. La carne ahumada o conservada en salmuera y la mantenida a -20 °C, no transmitirán la toxoplasmosis.
- No comer huevos crudos, ni beber leche sin pasteurizar.
- Control veterinario de los gatos domésticos. Aconsejar a los dueños no alimentarlos con carne cruda.
- Evitar el manejo de las heces de gato. Utilizar guantes para desecharlas.
- Cambiar y lavar los recipientes en donde defecan los gatos diariamente. Cada cierto tiempo, remojar estos recipientes en agua hirviendo durante cinco minutos.
- Utilizar guantes al hacer trabajos de jardinería o con tierra, y lavado posterior de las manos.
- Lavar frutas y vegetales antes de comerlos.
- Lavar las superficies y tablas de la cocina después de manejar carne cruda, frutas o vegetales.

Discusión y conclusiones

El *T. gondii* fue visto primeramente por Nicolle y Manceaux en 1908 en el roedor africano *Ctenodactylus gundi*.³² La patogenicidad para los humanos fue confirmada en 1923, cuando Jankúl observó un niño de once meses de edad infectado congénitamente.³³ En años subsecuentes, se confirmó la presencia del pa-

rásito en los enfermos inmunodeficientes afectados por leucemias y linfomas.³⁴ En la década de 1980, se reconoció a *Toxoplasma* como causa principal de encefalitis en los enfermos con SIDA;³⁵ así, la toxoplasmosis, considerada previamente como enfermedad "rara o infrecuente", pasó a ser tema de gran interés para los clínicos e investigadores como infección reemergente, potencialmente letal.^{4,13,36} Se conoce la patogenia y la terapéutica de la enfermedad sólo parcialmente. Existe un vasto armamento de recursos para el diagnóstico; sin embargo, las tecnologías nuevas son caras y no siempre están disponibles en países menos desarrollados. Por tal razón, elaboré esta monografía ilustrada, espero sirva como motivador de los patólogos clínicos y estudiosos de la protozoología médica. Esta contribución modesta debe servir como plataforma para la discusión crítica y constructiva, para beneficio de los enfermos.

Con este trabajo quiero hacer un reconocimiento merecido a mi gentil amigo y compañero de la carrera, profesor Dr. Enrique Navarrete-Cadena, quien ha hecho labor brillante y destacada como maestro de patología clínica, investigador, editor y promotor incansable de la práctica médica con alta calidad. Tales son los propósitos principales de este trabajo preliminar, que reconozco tiene muchas limitaciones, pero es parte de lo que me gusta hacer y disfruto. Cuando era joven, mucho me ayudó la figura ilustre del Dr. Luis Mazzotti y del Profesor Francisco Biagi, forjadores de la investigación parasitológica en México; tuve el privilegio de guardar amistad cercana con el Dr. Eustaquio Roch, quien hace 30 años me obsequió su bello libro *Compendio de toxoplasmosis*, producto de labor tenaz y dedicada. En las conferencias magistrales y talleres de laboratorio de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, en la Universidad de Londres, nació mi interés por la protozoología. Mi trabajo experimental en el laboratorio del profesor Lumsden fue gran detonador: Maestro brillante, exigente, ameno y talentoso; interesado siempre en forjar conocimiento nuevo de los protozoarios patógenos. Tal es el origen lejano de esta monografía que pongo a consideración de ustedes.

Referencias

1. Frenkel JK. Toxoplasmosis. En: Goldsmith R, Heyneman D (ed). *Parasitología y medicina tropical*. México, DF: Manual Moderno, 1995; 430-443.
2. Remington JS, McLeod R, Thullier P, Desmond G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J (eds). *Infectious disease of fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 205-346.
3. Atias A (ed). *Parasitología médica*. Cap 29: Toxoplasmosis. Santiago, Chile: Mediterráneo, 1998; 265-279.
4. Beaman MH, McCabe R, Wong SY, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Enfermedades infecciosas y parásitarias*. 4a ed. Bogotá, Colombia: Ed Panamer, 1997; 2754-2775.
5. McLeod R, Mack D, Brown C. *Toxoplasma gondii*. New advances in cellular and molecular biology. *Exp Parasitol* 1991; 72: 109-125.
6. Beaver ChP, Jung RC (eds). *Clinical parasitology*. 9th ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1984; 162-167.
7. Scholtyseck E (ed). *Fine structure of parasitic protozoa. An atlas of micrographs, drawings and diagrams*. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 112-121.
8. Martínez-Barbosal, Ruiz-González LA, Gutiérrez-Quiroz M, Fernández-Presas AM, Vázquez-Tsui O. Frecuencia de oocistos de *Toxoplasma gondii* en gatos domésticos de la Ciudad de México, DF y Área Metropolitana. *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43: 121-127.
9. McLeod R, Mack D, Brown C. *Toxoplasma gondii* new advances in cellular and molecular biology. *Exp Parasitol* 1991; 72: 109-123.
10. Pizzi HL, Rico CM, Pessat OAM. Hallazgo del ciclo ontogénico selvático del *Toxoplasma gondii* en felidos salvajes (*Oncifelis geoffroyi*, *Felis colocolo* y *Felis eira*) de la Provincia de Córdoba. *Rev Milit Vet (B Aires)* 1978; 25: 293-300.
11. Clumeck N. Some aspects of the epidemiology of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 177-178.
12. Velasco-Castrejón O, Salvatierra-Izaba B, Valdespino JL, Sedano-Lara AM, Galindo-Virgen S, Magos C et al. Epidemiología de la Toxoplasmosis en México. *Sal Pub Mex* 1992; 34: 222-229.
13. Kumate J. Toxoplasmosis. En: Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos-Preciado JI (eds). *Manual de infectología clínica*. 16a ed. México, DF: Méndez-Oteo, 2001; 683-694.
14. Dubey JP. A review: Toxoplasma in pigs. *Vet Parasitol* 1986; 19: 181-352.
15. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Bindford CH, Connor DH. *Pathology of tropical and extraordinary disease*. Vol I. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976; 284-300.
16. Hunter CA, Remington JS. Immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 170: 1057-1067.
17. Porter SB, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-1648.
18. Luft BJ, Hafner, R, Korzon AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM et al. Toxoplasmic encephalitis with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329: 995-1000.
19. Gongora-Rivera F, Santos-Zambrano J, Moreno-Andrade T, Calzada-López P, Soto-Hernández JL. The clinical spectrum of neurological manifestations of AIDS patients in Mexico. *Arch Med Res* 2000; 31: 393-398.
20. Soto-Hernández JL. Infecciones del sistema nervioso central. *Gac Med Mex* 2002; 138: 543-546.
21. Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. *Bull NY Acad Med* 1974; 50: 211-227.
22. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 754-774.
23. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1973; 289: 878-881.
24. Weiss L, Chen Y, Berry G. Infrequent detection of *Toxoplasma gondii* genome in toxoplasmic lymphadenitis: A polymerase chain reaction study. *Hum Pathol* 1992; 23: 154-158.
25. Remington JS, Narnett CG, Mikel M, Lunde MN. Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *Arch Intern Med* 1962; 110: 744-753.
26. Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the Setting of AIDS. In: Bartlett JG, Merigan TC, Bolognesi D (eds). *Textbook of AIDS medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 225-259.
27. Strittmatter C, Lang W, Wiestler OD, Kliehues P. The changing pattern of human immunodeficiency virus associated cerebral toxoplasmosis: A study of 46 post mortem cases. *Acta Neuropathol* 1992; 83: 475-481.
28. Herskovitz S, Siegel SE, Schneider AT. Spinal cord toxoplasmosis in AIDS. *Neurology* 1989; 39: 1552-1553.
29. Levy RM, Rosenblom S, Perrett LV. Neuroradiologic findings in AIDS: A review of 200 cases. *AJR Am J Neuroradiol* 1986; 147: 977-983.
30. Cricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990; 73: 720-724.
31. Martín-Sánchez AM. Otros protozoos de interés médico: *Toxoplasma*, *Acanthamoeba*, *Naegleria* y *Pneumocystis*. En: García-Rodríguez JA, Picazo JJ (eds). *Microbiología médica*. Tomo I. Madrid: Mosby, 1996; 767-776.
32. Ortega-Larrocea G, Arellanes-García L, Morales-Cantón V, Navarrete-Cámara M. Determinación de anticuerpos vs *Toxoplasma gondii* en vótreo y humor acuoso. *Rev Mex Oftalmol* 1994; 68: 186-190.
33. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 277-282.
34. Silveira C, Belfort RJr, Burnier M Jr, Nussenblatt R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 362-364.
35. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 136-144.
36. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290: 1110-1113.
37. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 42 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. *Pathophysiol Congenital Dis* 1979; 1: 51-60.
38. Desmonts G. Acquired toxoplasmosis in pregnant women. Evaluation of the frequency of transmission of toxoplasma and of congenital toxoplasmosis. *Lyon Med* 1982; 248: 115-123.
39. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infections and Toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185 (suppl 1): S73-82.